Istituto Farmacologico della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. M. Albanese

Dott. A. PATTA (Assistente)

Farmaci sintetici originali e loro sostituzioni commerciali

Estratto

dall'Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini

Volume VIII. — Fascicolo VI.

Ufficio di Redazione ed Amministrazione
Via Depretis, 92, Roma

SIENA
STABILIMENTO TIPOGRAFICO DITTA CARLO NAVA
1909.

Istituto Farmacologico della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. M. Albanese

Dott. A. PATTA (Assistente)

Farmaci sintetici originali e loro sostituzioni commerciali

Estratto

dall'Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini

Volume VIII. — Fascicolo VI.

Ufficio di Redazione ed Amministrazione
Via Depretis, 92, Roma



SIENA
STABILIMENTO TIPOGRAFICO DITTA CARLO NAVA
1909.

Istituto Farmacologico della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. M. Albanese

Dott.ʳ A. PATTA (Assistente)

Farmaci sintetici originali e loro sostituzioni commerciali

Il grandissimo sviluppo assunto, sopratutto nell'ultimo ventennio, dall'industria chimico-farmaceutica, e la corrispondente introduzione in terapia di un numero sempre crescente di nuovi farmaci sintetici, han dato origine ad alcune particolari conseguenze pratiche di non lieve importanza.

È comunemente noto come diverse Case industriali, per potere, esse pure, introdurre in commercio farmaci precedentemente brevettati con *nomi convenzionali*, proprietà esclusiva di altre ditte, li sogliono presentare al pubblico con denominazioni più o meno esattamente corrispondenti alla loro costituzione chimica.

Questa industria, che sfugge a qualsiasi sanzione legale contro le falsificazioni vere e proprie, si esercita di preferenza, come è naturale, in riguardo a quelli — tra i farmaci nuovi — che meglio hanno risposto alla prova sperimentale ed al controllo della clinica.

Benchè il medico, ben di rado, nel prescrivere i nuovi rimedi, usi la denominazione chimica, il commercio dei cosidetti *prodotti pari* può fiorire perchè molti farmacisti preferiscono smerciare questi ultimi — ordinariamente offerti loro a minor prezzo — in luogo dei prodotti originali brevettati.

Ora, se i farmaci sostituiti ai prodotti originali, corrispondessero sempre perfettamente a questi ultimi, nei caratteri di purezza e nella relativa attività farmacologica e terapeutica, la vendita di prodotti sostituiti non avrebbe importanza che dal lato commerciale in riguardo alle ditte danneggiate: senonchè numerose osservazioni pubblicate in questi ultimi anni, in Germania, in Austria, in Russia

in Francia ecc. provano, in modo non dubbio, che la perfetta equivalenza di costituzione, di purezza e di attività fra i vari campioni di farmaci è ben lungi dall'essere un fatto normale.

Il *Dulière* (1), studiando diversi saggi di *Dijodotimolo*, che dovrebbe corrispondere all'*Aristolo*, osservò che, mentre l'*Aristolo* è facilmente solubile in etere, i pretesi *dijodotimoli* lo erano solo in proporzione dal 63 al 42 0[0: la parte insolubile in etere era costituita da carbonato di calcio, da silice, da allumina, da ossido di ferro, da materie resinose. Un altro campione di *Dijodotimolo* era costituito di un miscuglio del prodotto puro (28 0[0) con marna colorata con ossido di ferro!

Risultati analoghi, ed anche più evidenti ottenne il *Waldmann* (2), dall'esame di un campione di *Dijodotimolo* in cui trovò fin l'85 0[0 di argilla rossa!

Il *Choretzky* (3), in un campione di *acido acetilsalicilico*, venduto come corrispondente all'*Aspirina*, rilevò la presenza di notevoli quantità di acido salicilico libero, e di principii inorganici.

Laves (4), analizzando un *Acetato di Teobromina e Sodio* vi trovò il 20 0[0 di teobromina in meno di quella contenuta nell'*Agurina*, prodotto originale corrispondente.

Analisi del contenuto in *Argento* di differenti campioni di *Argento proteinico* sostituito al *Protargolo*, diedero all'*Eichengrün* (5), al *Müller* (6), al *Frerichs* (7), allo *Zernik* (8) e ad altri, cifre molto inferiori a quelle del protargolo originale (cioè circa il 5 0[0 anzichè l'8,3 0[0).

In seguito ad un caso di grave avvelenamento presentatosi dopo l'ingestione di una dose terapeutica di *Fena-*

(1) W. Dulière — *A propos des falsifications*. Ann. de Pharm. 1904.
(2) Waldmann — Apotheker Zeitschr. 1904, N.° 46.
(3) Citato in una rivista: *La contrefaçon des produits des marques* nel Bulletin des sciences pharmacologiques. 1906, N.° 7.
(4) Laves — Apotheker Zeitschr. 1903, N.° 57.
(5) Eichengruen — Zeitschrift für angewandte Chemie, 1906.
(6) Mueller — Pharm. Post. 1905, N.° 19.
(7) Frerichs — Apoth. Zeitung. 1909, N.° 105.
(8) Zernik — Apoth. Zeitung. 1908, N.° 90.

cetina, in un campione di questo farmaco sottoposto ad analisi dal *Mannich* (9), nel Laboratorio di Chimica Farmaceutica di Berlino, si trovò presente notevole quantità di *p. cloroacetanilide*, sostanza dotata di cospicue proprietà tossiche!

Anche senza ulteriormente diffondermi nell'esame delle fonti bibliografiche (10), mi sembra, da quanto ho detto, che risulti sufficientemente provata l'importanza di uno studio sistematico comparativo dei caratteri chimici e farmacologici dei più usati tra i farmaci nuovi, in confronto alle sostituzioni che, di questi, si trovano in commercio.

Ho già reso conto, in altra nota, dell'estrema variabilità nella costituzione e nell'attività farmacoterapeutica di numerosi campioni di altri prodotti di varia provenienza: in questa seconda pubblicazione mi limiterò a riferire brevemente i risultati di una serie di determinazioni che mi sembra dimostrino molto eloquentemente la grandissima importanza pratica del problema.

*
* *

I farmaci da me studiati furono i seguenti:

I. - Agurina (Bayer).
II. - Aristolo (Bayer).
III. - Piramidone (Meister, Lucius & Brüning).
IV. - Salofene (Bayer).
V. - Protargolo (Bayer).
VI. - Dermatolo (Meister, Lucius & Brüning).
VII. - Airolo (Hoffmann La Roche).

---

(9) Mannich — Ber. Pharm. Gesell. 1906, N.o 2.

(10) Per maggiori particolari, rimando, oltrechè ai lavori succitati, alle seguenti pubblicazioni:

1. Medon — Concours médical, 1906.
2. Ruhemann — Medizin. Klinik, 1908, N.o 14.
3. Ehrlich — Zentralbl. für Pharm. und Chem., IV, N.o 57.
4. Harnack — Therapeutische Monatshefte, 1907, N.o 10.

Riassumo nelle seguenti tabelle i più importanti risultati ottenuti.

TABELLA I.

Caratteri e reazioni.

	Agurina	Acetato di Teobromina sodica
	Polvere bianca, solubile perfettamente in circa 2 parti di H^2O fredda. Quando la soluzione non è ancora completa, si osserva solo un intorbidamento diffuso.	In acqua si ottiene una soluzione torbida, giallastra, anche in 100 parti di acqua bollente. A freddo la sostanza in parte si discioglie; in massima parte invece si raccoglie in ammassi compatti, duri, bianco-giallastri, solubili solo a caldo, in un grande eccesso di solvente.
L' aggiunta di cloruro ferrico alla soluz. acquosa concentrata dà:	precipitato rosso-mattone	nessun precipitato: il liquido assume un colore rosso-bruno.
con nitrato di argento:	precipitato bianco, che immediatamente si rapprende in una massa gelatinosa, solubile in grande eccesso d' ammoniaca.	precipitato bianco fioccoso, prontamente solubile in NH^3.
Residuo della evaporazione dell' estratto cloroformico	0,5 %	I. 1,55 % II. 2,81 % III. 3,15 %
Dosaggio della Teobromina	I. 59,91 % II. 59,86 %	I. 37,50 % II. 49,44 % III. 33,21 %

TABELLA II.

	Aristolo	Dijodotimolo
	Insolubile in acqua.	Parzialmente solubile in acqua.
Si agita con acqua 1 gr. di sostanza. Il filtrato	non colora in bleu la salda d' amido. Intorbida lievemente con HNO_3 e Ag NO_3	colora lievemente in bleu la salda d' amido. Intorbida intensamente con HNO_3 e Ag NO_3
Peso delle ceneri	2,39 %	I. 14,62 % II. 19,30 %
Contenuto in jodio (nella sostanza non essiccata)	I. 44,96 % II. 45,08 %	I. 31,17 % 31,05 % II. 28,94 % 28,83 %

TABELLA III.

	Piramidone	Acetamidopirina
Con HNO_3 e Ag NO_3 si ha	lieve opalescenza	intorbidamento evidentissimo che va gradatamente aumentando di intensità.
Punto di fusione	108	A 80 si inizia la fusione, che resta incompleta però anche a 360.
Residuo di ceneri	0,1 %	3,8 % - 5,2 %

Tabella IV.

	Salofene	Acetamidosalolo
	Polvere finissimamente cristallina, lucente bianchissima.	Polvere opaca, voluminosa, di color biancosporco.
La soluzione in H_2SO_4	è incolora	è intensamente colorata in giallo
Si agita 1 gr. di sostanza in 50 cc. di acqua	Si ottiene una sospensione fine, uniforme, con precipitato di salofene immodificato.	Si formano abbondanti fiocchi simili nell'aspetto all' albume d' uovo coagulato, che galleggia alla superf. del liquido.
Il filtrato trattato con cloruro ferrico	rimane incoloro	si colora distintamente in violetto
Punto di fusione	190	1. Comincia a fondere a 161, la fusione è completa a 170. 2. Comincia a fondere a 157, a 166 la fusione più non progredisce, rimanendo un residuo di aspetto resinoso.

Tabella V.

	Protargolo	Argento proteinico
	Polvere giallo-chiara, solub. in acqua a parti uguali	Polvere bruna, non completamente solub. in acqua
Aggiungendo solfuro d' ammonio alla soluzione acquosa si ha:	Oscuramento del liquido, senza formazione di precipitato.	Precipitato nero

Segue TABELLA V.

	Protargolo	Argento proteinico
Si agita 1 gr. di protargolo con 10 d' acqua : il filtrato trattato con HCl dà :	lieve opalescenza	intenso intorbidamento
Dosaggio dell' argento	I. 8,30 % II. 8,28 %	I. 6,25 % 6,17 % II. 4,20 % 4,27 %

TABELLA VI.

	Dermatolo	Bismuto sottogallato
Si agita 1 gr. di sostanza con 10 cc. di alcool. Il filtrato	si presenta neutro al tornasole, e, svaporato, lascia un residuo quasi imponderabile	si presenta acido al tornasole, svaporato lascia un residuo che dà le reazioni dell' acido gallico.
Quantità di ossido bismutico ottenuto da 100 gr. di sostanza	I. 54,8 % II. 54,6 %	I. 50,21 % II. 48,54 %

TABELLA VII.

	Airol	Bismuto ossijodogallato
Dosaggio dello jodio	I. 20,19 % II. 19,78 %	I. 16,44 % II. 14,29 %

Dai fatti riassunti nelle tavole precedenti, si può desumere colla maggiore evidenza:

1.° Molti farmaci sintetici posti in commercio sotto la denominazione corrispondente alla loro costituzione chimica non corrispondono ai rispettivi prodotti brevettati, nè in rapporto alla loro composizione, nè, conseguentemente, in riguardo all' attività farmacologica.

2.° Per tutte le sostanze da me prese in esame, riesce evidente l' incompleto grado di purificazione (differenza nell' aspetto esteriore, incostanza dei punti di fusione, diversità dei caratteri di solubilità dai prodotti originali, ecc.).

A dimostrare l' importanza pratica di questi fatti non è necessario un lungo commento.

Già recentemente l' Ordine dei Sanitari della Provincia di Padova — dopo aver ampiamente discusso l' argomento — faceva voti che severe sanzioni legali impedissero la sostituzione da parte dei farmacisti dei farmaci originali, a nome brevettato, con i cosidetti *prodotti pari*, che ai primi pressochè mai corrispondono.

Di quale natura possano essere queste sanzioni legislative, non è certamente facile stabilire. Nè può essere sufficiente l' inscrizione delle singole specialità nelle varie farmacopee ufficiali, come è dimostrato anche dal fatto che, per quanto la nostra farmacopea descriva esattamente i caratteri a cui dovrebbe corrispondere il *Salicilato di Teobromina e Sodio*, tuttavia si vendono impunemente nel nostro paese dei campioni di tale prodotto profondamente diversi da quanto il Codice ufficiale prescrive (11).

In attesa quindi di opportune sanzioni legislative, atte a difendere efficacemente il pubblico contro la diffusione di prodotti farmaceutici di insufficiente attività, quando

(11) A. Patta — Archivio di Farmacologia Sperimentale, 1909, fasc. V.

non addirittura nocivi — come si pratica, ad es., per i prodotti alimentari — sarebbe assolutamente necessario che i medici, nell'interesse proprio e dei propri ammalati, aggiungessero al nome dei farmaci prescritti il nome della Casa produttrice che, per il fatto di averli brevettati, ha il massimo interesse a non introdurre in commercio prodotti impuri o di insufficiente attività terapeutica.

Pavia, Maggio 1909.
